

---

УДК 618.3-0,6.616.151.511-0.8.616.273.53

Дубоссарская З.М., Дука Ю.М.  
Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины,  
Днепропетровск, Украина

Dubossarskaya Z., Duca Y.  
Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Dnepropetrovsk, Ukraine

## Роль провоспалительных цитокинов в структуре перинатальных осложнений

Role pro-inflammatory cytokines in structure  
of perinatal complications

---

### Резюме

В статье рассмотрены патогенетические вопросы невынашивания беременности на фоне активации провоспалительного статуса и развития эндотелиальной дисфункции. Поднимаются вопросы о необходимости расширения диагностического алгоритма у женщин с угрозой невынашивания беременности и синдромом потери плода в анамнезе с целью улучшения перинатальных исходов.

**Ключевые слова:** беременность, невынашивание, дисфункция эндотелия, провоспалительные цитокины.

---

### Resume

The article describes the pathogenetic questions of miscarriage on the background of the activation of the proinflammatory status and development of endothelial dysfunction. Questions about the need to expand the diagnostic algorithm in women with threatened pregnancy loss and fetal loss syndrome in history to improve perinatal outcomes are brought up.

**Keywords:** pregnancy, pregnancy loss, endothelium dysfunction, pro-inflammatory cytokines.

---

### Резюме

У статті розглянуті патогенетичні питання невиношування вагітності на тлі активації прозапального статусу і розвитку ендотеліальної дисфункції. Піднімаються питання про необхідність розширення діагностичного алгоритму у жінок із загрозою невиношування вагітності і синдромом втрати плоду в анамнезі з метою поліпшення перинатальних результатів.

**Ключові слова:** вагітність, невиношування, дисфункція ендотелію, прозапальні цитокини.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Имплантация, инвазия трофобласта и плацентация являются крайне важными процессами, которые определяют течение и исход беременности. При недостаточности этих процессов возникают такие осложнения беременности, как гипертензивные нарушения, синдром потери плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. С нарушениями механизмов инвазии трофобласта связана такая патология, как плотное приращение, истинное приращение плаценты, трофобластическая болезнь, хорионкарцинома [4, 6, 7].

Интересно отметить сходство процессов инвазии трофобласта с опухолевой прогрессией, с той разницей, что процессы имплантации подвержены значительно более мощной регуляции [1, 2, 4, 7].

Кроме того, в процессе инвазии трофобласта происходит изменение эпителиального фенотипа на эндотелиальный. Таким образом, в процессе инвазии и перестройки он приобретает свойства и функции эндотелия, включая его антикоагулянтный и противовоспалительный фенотип и способность экспрессировать целый ряд биологически активных веществ. Процесс эндотелиальной мимикрии трофобласта регулируется под действием ряда цитокинов, включая фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин-6. Нарушение этих процессов связано с развитием осложнений беременности, в частности невынашивания беременности и гипертензивных нарушений [3, 5, 7].

Причины невынашивания беременности изучаются давно и постоянно. Этиология синдрома потери плода крайне разнообразна: от анатомических аномалий матки до генетических форм тромбофилии и аутоиммунных нарушений. Тем не менее, несмотря на прогресс в изучении данной патологии около 50% случаев невынашивания плода остаются за гранью понимания [3, 6, 7].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение роли провоспалительных цитокинов и маркера эндотелиальной дисфункции эндотелина-1 в генезе невынашивания беременности.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной в начале работы цели были обследованы и подвержены углубленному изучению 168 беременных женщин в возрасте от 20 до 41 года (средний возраст –  $30,8 \pm 0,4$  года) с угрозой невынашивания беременности и сопутствующими анамнестическими данными в пользу сформировавшегося первичного или вторичного невынашивания беременности, которые находились на стационарном лечении в отделении медицины плода и патологии ранних сроков беременности коммунального учреждения «Днепропетровский областной перинатальный центр со стационаром «Днепропетровского областного совета».

В основу разделения тематических больных на группы был положен принцип оценки массы тела беременной, который оценивался в малых сроках гестации и отображался в индексе массы тела (ИМТ) на момент постановки на учет. Основанием для подобного разделения на группы

Предполагается, что ИЛ-6 играет роль в развитии тромбозов при ожирении.

стал тот факт, что жировая ткань сама по себе является источником провоспалительных цитокинов (ПЦ), таких как TNF- $\alpha$  и интерлейкин-6 (ИЛ-6), непосредственно участвуя таким образом в процессах воспаления и создавая изначально благоприятный фон для развития эндотелиальной дисфункции и атеросклероза.

Основную группу составили 114 беременных женщин с угрозой прерывания беременности на фоне избыточной массы тела, а женщины с нормальной массой тела (ИМТ 20,0–24,9 кг/м<sup>2</sup>) составили группу контроля – 54 беременные с клинической картиной угрозы прерывания беременности.

Средний возраст пациенток в основной группе составил 31,3 $\pm$ 0,5 (95% ДИ: 30,1–31,9) года, в группе сравнения – 30,4 $\pm$ 0,6 (95% ДИ: 29,2–31,6) лет ( $p=0,478$  между группами по  $t$ -критерию). Срок взятия на учет при госпитализации также не выявил достоверных различий ( $p=0,358$  по  $t$ -критерию): в основной группе – 9,36 $\pm$ 0,60 (95% ДИ: 8,18–10,54) недель и 8,44 $\pm$ 0,70 (95% ДИ: 7,03–9,86) недель в группе сравнения. Таким образом, по данным показателям выделенные клинические группы были статистически сопоставимыми ( $p>0,05$ ).

Избыточную массу тела имели 48 (42,1%) женщин основной группы, ожирение I степени – 55 (48,2%), II–III степени – 11 (9,7%) беременных. ИМТ колебался от 25,2 до 42,5 кг/м<sup>2</sup> и в среднем составил 30,47 $\pm$ 0,32 (95% ДИ: 29,83–31,11) кг/м<sup>2</sup>. У женщин группы сравнения ИМТ изменялся от 20 до 25 кг/м<sup>2</sup>, составляя в среднем 21,29 $\pm$ 0,24 (95% ДИ: 20,8–21,78) кг/м<sup>2</sup>, что указывало на достоверные различия по этому показателю ( $p<0,001$  по  $t$ -критерию).

Беременные на первом этапе при поступлении в стационар проходили стандартное обследование, которое регламентировано действующими Приказами Министерства здравоохранения Украины № 417 «Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги» от 15.07.2011 и № 624 «Невиношування вагітності» от 03.11.2008. В дальнейшем на втором этапе диагностического поиска, с индивидуального согласия женщины, у 95 пациенток (61 женщина основной группы и 34 женщины из группы сравнения) проведено исследование содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и TNF- $\alpha$ ) с дополнительным изучением уровня маркера эндотелиальной дисфункции эндотелина-1 для исследования взаимного влияния ПЦ и маркеров эндотелиопатии. Однако в процессе дообследования у 1 женщины основной группы с крайне высокими значениями ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  диагностировано объемное образование яичников. Это послужило основанием для исключения беременной из основной группы наблюдения для сохранения клинической однородности тематических групп. Таким образом, расчет производился на 94 пациентки (60 женщин основной группы и 34 женщины из группы сравнения).

Для определения уровней TNF- $\alpha$  использовали набор реагентов для твердофазного иммуноферментного анализа закрытого акционерного общества «Вектор Бест» (Россия) с применением моно- и поликлональных антител к TNF- $\alpha$ . Допустимые нормативные колебания декларируются в пределах 0–6 пг/мл.

Для определения концентрации ИЛ-6 также был использован набор реагентов для твердофазного иммуноферментного анализа закрытого

акционерного общества «Вектор Бест» (Россия). Диапазон нормальной концентрации, взятый за основу, составлял 0–6 пг/мл.

У 93 тематических беременных – 59 (51,8%) и 34 (63,0%) пациенток основной группы и группы сравнения соответственно определяли уровень эндотелина-1 твердофазным методом с помощью реагентов производства «Biomedica» Medizinprodukte GmbH&Co KG (Австрия).

Статистическую обработку материалов исследования проводили с использованием методов биостатистики [8], реализованных в пакете программ Statistica v.6.1®. Результаты для количественных признаков, распределение которых соответствовало нормальному закону по критерию Колмогорова – Смирнова, представлены в виде числа наблюдений (n), средней арифметической (M), стандартной ошибки ( $\pm m$ ), 95% доверительного интервала для средней (95% ДИ), в остальных случаях указывали медиану (Me) и интерквартильный размах [25%; 75%]. Сравнение статистических характеристик в разных группах проводилось с использованием параметрических и непараметрических критериев (с учетом закона распределения): проверка равенства дисперсий – по критерию Фишера (F); достоверность различий средних – по критериям Стьюдента (t) и Манна – Уитни (U), относительных показателей – по критерию  $\chi^2$ -квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ), в том числе с поправкой Йетса (Yates). Для оценки взаимосвязи между признаками выполнялся корреляционный анализ с расчетом коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (r). Критическое значение уровня значимости (p) принималось  $\leq 0,05$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Паритет беременностей не выявил достоверных различий: 2,0 [1,0; 4,0] беременностей в основной группе против 2,0 [1,0; 3,0] беременностей в группе сравнения ( $p=0,463$  по U-критерию). Другая картина наблюдалась при оценке паритета предстоящих родов: 1,0 [1,0; 2,0] против 1,0 [1,0; 1,0] соответственно ( $p=0,034$  по U-критерию). У женщин с избыточным весом этот показатель колебался от 0 до 9 родов (коэффициент вариации  $C=78,1\%$ ), в то время как при нормальном ИМТ вариация составляла 40,8% (от 1 до 3 родов),  $p<0,01$  по критериям F и L. Подобные различия были связаны с фактом первичного невынашивания беременности у 37 (32,5%) и у 17 (31,5%) женщин обеих клинических групп ( $p=0,899$  по критерию  $\chi^2$ ), среди которых у 12 (32,4%) и у 3 (17,6%) пациенток соответственно первичное невынашивание беременности сочеталось с привычным невынашиванием ( $p=0,260$  по  $\chi^2$ ).

Уровень интерлейкина-6 в основной группе колебался в пределах 0,862–29,804 пг/мл, а в группе сравнения – 0,238–3,338 пг/мл (табл. 1) и характеризовался высокой степенью вариабельности у пациенток с избыточной массой тела – коэффициенты вариации (C) составляли 143,2% и 45,1% соответственно ( $p<0,001$  по F-критерию). При этом установлена прямая зависимость концентрации ИЛ-6 от наличия и степени ожирения – коэффициент корреляции  $r=0,21$  ( $p=0,044$ ). Средний уровень ИЛ-6 у пациенток основной группы в 2,3 раза превышал такой у беременных группы сравнения – 3,782 [1,508; 2,477] пг/мл против 1,615 [1,077; 2,154] пг/мл ( $p=0,023$  по U-критерию).

По результатам корреляционного анализа выявлена прямая взаимосвязь уровня ИЛ-6 в сыворотке крови беременных с избыточной

Таблица 1

Уровень интерлейкина-6 (пг/мл) в сыворотке крови пациенток тематических групп

Группа	Статистические характеристики				p между группами
	n	min-max	Me [25%; 75%]	C, %	
Все группы	96	0,238–29,804	1,831 [1,504; 2,369]	136,2	p=0,023 p <sub>1</sub> <0,001
Основная	61	0,862–29,804	3,782 [1,508; 2,477]	143,2	
Сравнения	35	0,238–3,338	1,615 [1,077; 2,154]	45,1	

Примечание: p – значимость различий средних по U-критерию; p<sub>1</sub> – значимость различий дисперсий по F-критерию.

массой тела с такими факторами, как невынашивание беременности ( $r=0,32$ ,  $p=0,014$ ), мутация гена-кандидата – коактиватора  $1\alpha$  PPARG ( $r=0,31$ ,  $p=0,017$ ), гена, кодирующего фолатный обмен – метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) 677 C→T ( $r=0,34$ ,  $p=0,008$ ), гена ITGB3-бета интегрин (тромбоцитарный рецептор фибриногена) 1565 T→C ( $r=0,25$ ,  $p=0,050$ ). В частности, у женщин с наличием случаев невынашивания беременности в анамнезе средний уровень ИЛ-6 составлял 2,046 [1,615; 2,477] пг/мл с вариабельностью C=152,0% против 1,723 [1,508; 2,062] пг/мл ( $p=0,049$  по U-критерию) и C=58,4% ( $p<0,001$  по F-критерию) при их отсутствии. В группе пациенток с нормальной массой тела значимых корреляций ИЛ-6 с подобными факторами не установлено.

Колебания фактора некроза опухоли-альфа выглядели следующим образом: 0,143–8,70 пг/мл в основной группе и 0,167–4,631 пг/мл в группе сравнения, с высокими показателями вариабельности в обеих группах – C=211,3% и C=155,9% ( $p=0,709$  по F-критерию) (табл. 2). Установлена тенденция к снижению уровня TNF- $\alpha$  у пациенток основной группы – 0,357 [0,238; 0,500] пг/мл против 0,452 [0,262; 1,238] пг/мл ( $p=0,081$  по U-критерию). В то же время повышенный уровень TNF- $\alpha$  у женщин с избыточной массой тела ассоциировался с первичным бесплодием ( $r=0,26$ ,  $p=0,050$ ) – 0,429 [0,357; 0,857] пг/мл против 0,310 [0,238; 0,405] пг/мл ( $p=0,047$  по U-критерию).

При определении уровня эндотелина-1 в крови беременных выявлено, что у женщин основной группы показатель изменялся в пределах от 0,654 pmol/ml до 9,193 pmol/ml и в среднем составил 1,37 [0,96; 1,80] pmol/ml с коэффициентом вариации C=94,3% (табл. 3). У женщин группы сравнения уровень эндотелина-1 колебался в пределах 0,571–9,723 pmol/ml, в среднем составил 1,60 [0,93; 2,80] pmol/ml, C=80,6%. Достоверных отличий между группами ни за средними уровнями эн-

Таблица 2

Уровень фактора некроза опухоли-альфа (пг/мл) в сыворотке крови пациенток тематических групп

Группа	Статистические характеристики				p между группами
	n	min-max	Me [25%; 75%]	C, %	
Все группы	94	0,143–9,10	0,357 [0,262; 0,595]	185,8	p=0,081 p <sub>1</sub> =0,709
Основная	59	0,143–9,10	0,357 [0,238; 0,500]	211,3	
Сравнения	35	0,167–8,70	0,452 [0,262; 1,238]	155,9	

Примечание: p – значимость различий средних по U-критерию; p<sub>1</sub> – значимость различий дисперсий по F-критерию.

Таблица 3

Уровень эндотелина-1 в сыворотке крови пациенток тематических групп

Группа	Статистические характеристики				p между группами
	n	min-max	Me [25%; 75%]	C, %	
Все группы	96	0,238–29,804	1,831 [1,504; 2,369]	136,2	p=0,185 p <sub>1</sub> =1,00
Основная	59	0,654–9,193	1,364 [0,955; 1,800]	94,3	
Сравнения	34	0,571–9,723	1,600 [0,932; 2,803]	80,6	

Примечание: p – значимость различий средних по U-критерию; p<sub>1</sub> – значимость различий дисперсий по F-критерию.

дотелина-1, ни за их высокой вариабельностью не выявлено (p=0,185 по U-критерию, p=1,00 по F-критерию).

Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнями TNF-α и эндотелина-1 в крови беременных с избыточной массой тела и риском невынашивания беременности – r=0,33 (p=0,010). У беременных с нормальной массой тела концентрация эндотелина-1 прямо коррелировала с цитокинами ИЛ-6 (r=0,36, p=0,039) и TNF-α (r=0,34, p=0,050).

Полученные результаты исследования уровней цитокинов противоречивы. Это может быть обусловлено тем, что они действуют на клетки-мишени локально, в плазме быстро разбавляются, инактивируются и связываются с белками. Данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении. Перспективным является изучение мутации генов, которые кодируют выработку провоспалительных цитокинов, что является ключевым моментом в патогенезе перинатальных осложнений. Однако не вызывает сомнения факт активации провоспалительного статуса при повышении массы тела, что влечет за собой рекомендацию о снижении массы тела на этапе предгравидарной подготовки для улучшения течения гестации у пациенток с избыточной массой тела.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Репродуктивные успехи у женщин с повышенной массой тела определяются не только эндокринным статусом женщины, отсутствием органической патологии и сохраненной проходимостью маточных труб, но и наличием избыточной массы тела, которая приводит к активации выработки ИЛ-6 и тем самым ухудшает процессы имплантации и инвазии трофобласта.
2. Успехи в решении вопроса о вынашивании беременности напрямую зависят от уровня ФНО-α, продукция которого находится в прямой корреляционной зависимости от массы тела беременной.
3. Дальнейшее исследование роли воспалительного ответа в генезе синдрома потери плода на молекулярном уровне позволит выработать новые подходы к диагностике, прогнозированию и лечению этих осложнений.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Gazizova G.R. (2013) Rol' vospalitel'nyh citokinov pri diabeticheskoy nefropatii u beremennyh s saharnym diabetom 1-go tipa [Role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy at pregnant women with the diabetes mellitus of 1th type]. Kazan medical magazine-Russia, vol. 94, no 1, pp. 105-110.
2. Dobrohotova Yu.E., Suhih G.T., Ozerova R.I. (2006) Nerazvivayushhayasya beremennost': aspekty e'tiologii. Vozmozhnost' citokinoterapii v programme reabilitacii v rannem posleabortnom periode [Undeveloping pregnancy: aspects of etiology. Possibility of therapy substances in the program of rehabilitation in the early postabortion period]. Russian announcer of accoucheur-gynaecologist-Russia, no 2, pp. 13-18.
3. Zajnulina M.S. (2013) Puti snizheniya materinskoj i perinatal'noj smertnosti pri narushenii sistemy gemostaza [Ways to reduce maternal and perinatal mortality in violation of the hemostatic system]. Medical academic magazine-Russia, vol. 13, no 1, pp. 73-82.
4. Zlatogorskaya S.L. (2007) Osobennosti sekrecii citokinov u beremennyh s fetoplacentarnoj nedostatochnost'yu na fone hronicheskogo DVS-sindroma [Features of cytokine at pregnant women with fetoplacental insufficiency with chronic DIC]. Medical immunology-Russia, vol. 9, no 23, pp. 257-258.
5. Igitova M.B., Vorob'eva E.N., Gol'cova N.P., Selivanov E.V. (2008) Kliniko-diagnosticheskoe znachenie opredeleniya markera kardiovaskulyarnoj patologii pri oslozhnenom techenii rannih srokov beremennosti [Clinicodiagnostic value of determination of marker of cardiovascular disease at the complicated flow of early terms of pregnancy]. Siberian medical magazine-Russia, vol. 23, no 3, pp. 156-157.
6. Makacariya A.D., Bicadze V.O., Bajmuradova S.M. (2007) Antifosfolipidnyj sindrom - immunnaya trombofiliya v akusherstve i ginekologii [An Antiphosphotide syndrome is an immune thrombophilia in obstetrics and gynaecology]. Moscow: «Triada-H». (in Russian).
7. Makacariya A.D., Bicadze V.O., Bajmuradova S.M., Akin'shina S.V., Panfilova O.Yu., Mishhenko A.L., Perederyaeva E.V., Pshenichnikova T.V., Hizroeva V.H. (2010) Sistemnye sindromy v akushersko-ginekologicheskoy praktike [System syndromes in obstetrics and gynaecology]. Moscow: MIA. (in Russian).
8. Rebrova O.Yu. (2002) Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm Statistica [Statistical analysis of medical data. Application of software package Statistica]. Moscow: Media Sfera. (in Russian).

---

Поступила в редакцию 11.07.2014  
Контакты: rduka@ukr.net